

Индукция овуляции летрозолом у женщин с синдромом поликистозных яичников

Г.Е.Чернуха[✉], Е.К.Каприна, А.А.Найдукова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Цель исследования – оценить эффективность применения летрозола в качестве индуктора овуляции у женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) и ановуляторным бесплодием и определить возможные клинико-лабораторные предикторы эффекта терапии.

Материалы и методы. В исследование включена 61 женщина с ановуляторным бесплодием и СПКЯ (средний возраст 28,5±3,3 года, средний индекс массы тела 21,8±2,7 кг/м²). С целью индукции овуляции пациентки получали летрозол в дозе 2,5–5 мг/сут с 3 по 7-й день менструального цикла под контролем проведения фолликулометрии, ультразвукового исследования малого таза на 20–24-й день цикла и уровня прогестерона в крови.

Результаты. Частота овуляции на цикл составила 77,2% (146/189) случаев, на число женщин – 98,4%, частота зачатия на цикл – 24,9% (47/189), на число женщин – 77% (47/61), у 6 (12,8%) женщин беременность оказалась биохимической, у 1 (2,1%) – внематочная, многоплодная беременность имела место у 2 (5%) женщин с прогрессирующей маточной беременностью, самопроизвольный выкидыш в сроке до 12 нед гестации произошел у 5 (12,5%) женщин, не наблюдалось случаев синдрома гиперстимуляции яичников или других побочных эффектов. Сравнительный анализ выявил более высокие уровни индекса массы тела, процента общего количества жировой ткани по денситометрии, количества антральных фолликулов в объеме яичников в группе с отсутствием беременности.

Выводы. Летрозол является эффективным препаратом для индукции овуляции и наступления беременности при лечении бесплодия у пациенток с СПКЯ, характеризуется хорошей переносимостью, низким риском многоплодной беременности и отсутствием случаев синдрома гиперстимуляции яичников.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, индукция овуляции, летрозол, бесплодие.

[✉]c-galina1@yandex.ru

Для цитирования: Чернуха Г.Е., Каприна Е.К., Найдукова А.А. Индукция овуляции летрозолом у женщин с синдромом поликистозных яичников. Гинекология. 2017; 19 (6): 19–23. DOI: 10.26442/2079-5696_19.6.19-23

Induction of ovulation with letrozole in women with polycystic ovary syndrome

G.E.Chernukha[✉], E.K.Kaprina, A.A.Naidukova

V.I.Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Akademika Oparina, d. 4

The aim of the study was to evaluate the effectiveness of the use of letrozole as an inducer of ovulation in women with polycystic ovary syndrome (PCOS) and anovulatory infertility and to determine possible clinical and laboratory predictors of the effect of therapy.

Materials and methods: 61 women with anovulatory infertility and PCOS (mean age 28.5 ± 3.3 years, mean body mass index – BMI 21.8 ± 2.7 kg / m²) were included in the study. In order to induce ovulation, the patient received letrozole at a dose of 2.5–5 mg / day from day 3 to 7 of the menstrual cycle under the control of folliculometry, ultrasound m / pelvis on the 20–24 day cycle and the level of progesterone in the blood.

Results: the frequency of ovulation per cycle was 77.2% (146/189), 98.4% for women, 24.9% for conception (47/189), 77% for women (47/61), in 6 (12.8%) women the pregnancy was biochemical, in 1 (2.1%) ectopic, multiple pregnancy took place in 2 (5%) women with progressive uterine pregnancy, spontaneous abortion in the period up to 12 weeks of gestation occurred in 5 (12.5%) women, there was no case of ovarian hyperstimulation syndrome or other side effects. Comparative analysis revealed higher levels of BMI, the percentage of total adipose tissue by densitometry, and the number of antral follicles in the volume of the ovaries in the group with no pregnancy.

Conclusion: letrozole is an effective medication for induction of ovulation and pregnancy in the treatment of infertility in patients with PCOS, characterized by good tolerability, low risk of multiple pregnancies and the absence of cases of ovarian hyperstimulation syndrome.

Key words: polycystic ovary syndrome, induction of ovulation, letrozole, infertility.

[✉]c-galina1@yandex.ru

For citation: Chernukha G.E., Kaprina E.K., Naidukova A.A. Induction of ovulation with letrozole in women with polycystic ovary syndrome. Gynecology. 2017; 19 (6): 19–23. DOI: 10.26442/2079-5696_19.6.19-23

Введение

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) является наиболее распространенным эндокринным нарушением у женщин репродуктивного возраста [1]. Согласно различным диагностическим критериям распространенность синдрома варьируется от 9 до 18% [2]. В настоящее время в клинической практике наиболее часто используют Роттердамские критерии диагностики, согласно которым СПКЯ характеризуется наличием хотя бы двух из трех признаков: клиническая или биохимическая гиперандрогения, хроническая олиго-/ановуляция, поликистозная морфология яичников по ультразвуковому исследованию (УЗИ) [3]. Примерно в 90% случаев бесплодие, обусловленное отсутствием овуляции, ассоциировано с СПКЯ. Считается, что в основе нарушений фолликулогенеза лежат изменения как на гонадотропинозависимой стадии – в результате дисбаланса целого ряда внутрияичниковых факторов, так и на гонадотропинзависимой стадии – под действием избытка андрогенов, антимюллерова гормона (АМГ), дисбаланса гонадотропинов и метаболической дисфункции [4]. Все это способствует избыточному росту преантральных фолликулов, остановке их развития на антральной стадии, вероятно, за счет преждевременной лютеинизации клеток гранулезы, избыточного влияния АМГ, недостаточного синтеза эстрадиола, что, в свою очередь, тормозит селекцию доминантного фолликула [5].

Индукция овуляции (ИО) является основным методом лечения ановуляторного бесплодия при СПКЯ. Для повышения уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) используются как непрямые индукторы овуляции (кломифена цитрат – КЦ и летрозол), так и прямые (гонадотропины). Лапароскопический дреллинг яичников и программы вспомогательных репродуктивных технологий рекомендуются в случаях отсутствия эффекта от ИО. В качестве терапии 1-й линии на протяжении более 50 лет используется селективный модулятор эстрогеновых рецепторов – КЦ. Он индуцирует овуляцию примерно в 60–70% случаев, однако частота наступления беременности не превышает 30–40% [8]. Такое расхождение между показателями овуляции и беременности традиционно связывают с антиэстрогенным влиянием на эндометрий и свойства цервикальной слизи. Высокая частота КЦ-резистентности послужила основанием для поиска более эффективных средств ИО [9]. В 2001 г. M.Mitwally и соавт. впервые опубликовали результаты исследования по применению летрозола в качестве ИО при КЦ-резистентности [10]. Летрозол, как и КЦ, относят к числу лекарственных средств с антиэстрогенным действием, хотя его эффект опосредуется не за счет блокады эстрогеновых рецепторов, а за счет ингибирования синтеза ароматазы и снижения конверсии андрогенов в эстрогены. Далее по механизму отрицательной обратной

связи увеличивается секреция ФСГ и инициируется ФСГ-зависимый рост фолликула.

В ряде стран летрозол уже является препаратом выбора при развитии КЦ-резистентности [12]. Большое количество публикаций посвящено сравнению эффективности летрозола и КЦ. В 2014 г. были опубликованы результаты крупного многоцентрового двойного слепого рандомизированного контролируемого исследования (750 женщин с СПКЯ), показавшие преимущество летрозола по сравнению с КЦ. Частота овуляции, наступления беременности и рождения живых детей на летрозоле приблизительно в 1,5 раза превышала аналогичные показатели на КЦ [13]. В последнее время растет количество исследований по изучению безопасности применения летрозола. Проведен ряд масштабных многоцентровых исследований, получены данные об одинаковых рисках развития врожденных аномалий на фоне стимуляции летрозолом, КЦ и в естественных циклах зачатия [14–16]. В настоящее время группой ученых США проводится многоцентровое 3-летнее наблюдение за течением беременности и оценкой внутриутробных осложнений на фоне различных препаратов ИО (AMIGOS) [17].

Несмотря на то, что летрозол одобрен Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США для ИО и имеет регистрацию по этому показанию в некоторых странах Европы, клинический опыт его применения в России невелик, об этом свидетельствует малое число научных публикаций. С клинической точки зрения представляются интересными для изучения вопросы эффективности летрозола при разных фенотипах СПКЯ, а также вопросы предикции ответа на терапию. С целью получения ответов на эти вопросы было проведено это исследование.

Цель исследования – оценить эффективность применения летрозола в качестве индуктора овуляции у женщин с СПКЯ и ановуляторным бесплодием и определить возможные клиничко-лабораторные предикторы эффекта терапии.

Материалы и методы

В исследование включена 61 женщина с СПКЯ, установленным в соответствии с Роттердамскими критериями (2003 г.), и ановуляторным бесплодием, подтвержденным по УЗИ и уровню прогестерона. Критериями включения явились наличие СПКЯ, возраст от 18 до 35 лет, индекс массы тела (ИМТ) от 18,5 до 40 кг/м², ановуляторное бесплодие. Критерии исключения – трубно-перитонеальное и мужское бесплодие, наличие сопутствующей эндокринной патологии (гиперпролактинемии, дисфункции щитовидной железы, врожденной гиперплазии коры надпочечников) и тяжелых соматических заболеваний, морбидное ожирение, а также врожденные пороки развития половых органов. Исследование одобрено этическим комитетом и проведено на базе отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦГиП им. акад. В.И.Кулакова» Минздрава России. До начала исследования все пациентки подписали информированное согласие на проведение стимуляции овуляции летрозолом.

Для выявления СПКЯ и дифференциальной диагностики с другими эндокринопатиями всем пациенткам на 2–3-й день собственного или индуцированного приема прогестагенов менструального цикла (МЦ) было проведено гормональное обследование с определением в сыворотке крови уровней АМГ, лютеинизирующего гормона (ЛГ), ФСГ, тиреотропного гормона, пролактина, общего и свободного тестостерона, андростендиона, половых стероидов связывающего глобулина (ПССГ), прогестерона, 17-гидроксипрогестерона иммунохемилюминесцентным методом на автоматическом анализаторе Immulite 2000 (Siemens, США). На 5–7-й день цикла проводилось УЗИ органов малого таза на аппарате Toshiba SSA-240 (Япония) трансвагинальным конвексным датчиком 7,5 МГц с определением объема яичников и подсчетом числа антральных фолликулов (ЧАФ) в их объеме. Композиционный состав тела оценивался методом двухэнергетической денситометрии по программе Total Body Tissue Quantitation на денситометре Prodigy фирмы Lunar (США). Определяли общее содержание жировой ткани в процентах от массы тела,

распределение в отдельных анатомических областях по андроидному или гиноидному типу с расчетом соотношения андроидного и гиноидного жира (индекс А/Г). На основании результатов лабораторно-инструментального обследования в соответствии с заключением Роттердамской конференции и заключением Национального института здоровья США (NIH 2012) произведена стратификация пациенток по репродуктивным фенотипам: фенотип А (гиперандрогения + овуляторная дисфункция + ПКЯ), фенотип В (гиперандрогения + овуляторная дисфункция), фенотип С (гиперандрогения + ПКЯ), фенотип D (ОМ + ПКЯ).

С целью ИО пациентки получали летрозол с 3 по 7-й день спонтанного или индуцированного 10-дневным приемом микроиндуцированного прогестерона (Утрожестан 200 мг/сут вагинально) МЦ. Стимуляция проводилась под контролем фолликулометрии, начальная доза составляла 2,5 мг/сут, максимальная – 5 мг/сут. Контроль овуляции проводился по данным УЗИ органов малого таза и уровню прогестерона в сыворотке крови на 20–24-й день цикла. В случае отсутствия овуляции в следующем цикле стимуляцию дозу летрозола удваивали. Беременность диагностировалась с помощью определения β -субъединицы хорионического гонадотропина и проведения УЗИ. Максимальная длительность ИО составляла 6 циклов.

Статистический анализ материала проводился с помощью программы SPSS (IBM Statistical Package for the Social Sciences, версия 21). Все данные представлены как средние \pm стандартное отклонение, сравнение проводилось с помощью U-теста Манна–Уитни. Методом Спирмена оценивались корреляции. Статистически значимыми считались результаты при достижении уровня ошибки $p < 0,05$. Для расчета порогового уровня показателей, их специфичности и чувствительности для предикции ответа на терапию был проведен ROC-анализ.

Результаты

До начала стимуляции овуляции всем пациенткам было проведено полное клиничко-лабораторное обследование. В исследование вступили женщины в возрасте от 22 до 35 лет (средний возраст $28,5 \pm 3,3$ года). ИМТ колебался от 18,5 до 29,3 кг/м² (средний ИМТ $21,8 \pm 2,7$). Избыточная масса тела была выявлена у 9 (14,7%) пациенток, случаев ожирения не наблюдалось. Все пациентки предъявляли жалобы на нарушения МЦ: по типу первичной олигоменореи – 50 пациенток (82%), по типу вторичной – 10 (16,4%), по типу первичной аменореи – 1 (1,6%). Продолжительность задержек до 1 мес наблюдалась у 13 (21,3%) женщин, от 1 до 3 мес – 24 (39,3%), от 3 до 6 мес – 23 (37,8%), более 6 мес – 1 (1,6%). Длительность бесплодия варьировала от 1 до 6 лет, в среднем составила $2,4 \pm 2,1$ года. Первичным бесплодием страдали 56 женщин (91,8%), вторичным – 5 (8,2%); в анамнезе у 2 из них был искусственный аборт, 2 имели самопроизвольные роды, 1 – неразвивающуюся беременность.

Согласно результатам гормонального исследования повышенное соотношение ЛГ/ФСГ (более 2,5) наблюдалось у 20 (32,8%) женщин. Уровень АМГ варьировал в пределах 6,0–46,3 нг/мл, в среднем составил $14,9 \pm 7,5$ нг/мл; в диапазоне 5,2–10 нг/мл был у 19 (31,1%) женщин, 10–20 нг/мл – 31 (50,8%), более 20 нг/мл – 11 (18,1%) [18]. Уровень ПССГ варьировал от 17,3 до 128 нмоль/л, в среднем составил $59,6 \pm 33,5$ нмоль/л. Снижение уровня ПССГ (менее 50 нмоль/л) наблюдалось у 31 (50,8%) женщины. Клиническая гиперандрогения в виде гирсутизма выявлена у 30 (49,1%) пациенток, в виде акне – у 10 (16,4%). Биохимическая гиперандрогения установлена у 33 (54%) женщин. Повышенный уровень общего тестостерона наблюдался у 24 (39,4%), свободного тестостерона – у 7 (11,5%), андростендиона – у 19 (31,1%). Фенотипы А и D определялись примерно с равной частотой – 33 (54%) и 28 (46%) соответственно. В исследование не вошли пациентки с фенотипами В и С. По результатам композиционного состава тела процент общей жировой ткани варьировал от 22,8 до 50,7, в среднем составил $33,3 \pm 7,0$ %. У 26 (42,6%) женщин наблюдался процент жировой ткани более 30. Объем правого яичника варьировал от 12 до 30 см³, в среднем составил $14,2 \pm 3,5$ см³. ЧАФ в объеме яичника колебалось от 25 до 67,

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика пациенток в зависимости от наличия и отсутствия беременности

Показатель	Наличие беременности (n=47)	Отсутствие беременности (n=14)	p
Возраст, лет	28,7±3,4	28,1±2,8	p>0,05
ИМТ, кг/м ²	21,2±6,4	23,9±3,6	p<0,05
Длительность бесплодия, годы	2,3±2,2	2,4±1,8	p>0,05
Объем правого яичника, см ³	14,06±3,7	14,6±2,9	p>0,05
Количество фолликулов в правом яичнике	31,9±9,2	39,4±13,4	p<0,05
Объем левого яичника, см ³	13,7±4,1	14,6±2,9	p>0,05
Количество фолликулов в левом яичнике	32,0±6,9	37,0±9,1	p<0,05
АМГ, нг/мл	14,9±6,3	14,5±10,9	p>0,05
ЛГ, мЕд/мл	11,2±6,5	8,7±3,1	p>0,05
ФСГ, мЕд/мл	5,1±1,5	4,5±1,3	p>0,05
Тестостерон общий, нмоль/л	1,6±0,8	1,9±0,6	p>0,05
Тестостерон свободный, нг/мл	2,05±1,2	2,0±0,9	p>0,05
Андростендион, нмоль/л	15,3±8,4	13,3±3,6	p>0,05
Индекс свободных андрогенов	3,4±2,1	4,9±4,7	p>0,05
ПССГ, нмоль/л	60,5±35,5	56,3±26,2	p>0,05
Андронидный жир, %	36,8±9,0	40,3±13,6	p>0,05
Индекс А/Г	0,9±1,8	0,8±0,2	p>0,05
Общая жировая ткань, %	31,9±5,9	37,1±9,1	p<0,05
Толщина М-эхо на 20–24-й день МЦ, см	1,0±0,2	0,8±0,2	p<0,05
Прогестерон на 20–24-й день МЦ, нмоль/л	76,3±26,0	55,9±24,76	p<0,05

в среднем составило 33,6±10,7. Объем левого яичника варьировал от 12 до 27 см³, в среднем был равен 13,9±3,9, ЧАФ в объеме яичника составляло 25–47, в среднем – 33,1±7,7.

На фоне проводимой терапии летрозолом овуляция достигнута, хотя бы в одном из циклов, у 98,4% женщин, среднее число циклов стимуляции овуляции на одну пациентку составило 3,1. Всего проведено 189 циклов стимуляции овуляции, из них 146 были овуляторными. Частота овуляции на цикл стимуляции составила 77,2%. Минимальная доза летрозолом 2,5 мг оказалась эффективной для достижения овуляции у 41 (67,2%) пациентки, соответственно повышение суточной дозы до 5 мг потребовалось 20 (32,8%) женщинам. Статистический анализ показал сопоставимую эффективность суточных доз летрозолом 2,5 мг и 5 мг (p>0,05). Из 146 овуляторных циклов 68 (46,6%) наступили на минимальной дозе, равной 2,5 мг, 78 (53,4%) циклов – на 5 мг (p<0,05). Средняя толщина эндометрия на 20–24-й день МЦ составила 0,9±0,2 см, средний уровень прогестерона – 67,3±30,5 нмоль/л. Частота образования кист желтого тела на фоне стимуляции составила 10,3% (15/146), их размер варьировал от 2,8 до 4,5 см. Во всех случаях кисты спонтанно регрессировали в течение 1–2 циклов. Случаи синдрома гиперстимуляции яичников или какие-либо другие побочные эффекты не зафиксированы.

Беременность наступила у 47 (77%) женщин, средняя частота зачатия на цикл стимуляции составила 24,9% (47/189). Частота беременности в первых 3 циклах составила 80,1% (рис. 1).

Больше 1/2 беременностей – 27 (57,4%) случаев – наступили на минимальной эффективной дозе летрозолом – 2,5 мг, остальные 20 (42,6%) – на 5 мг (p>0,05). Частота наступления беременности при андрогенном фенотипе составила 78,8% (26/33), при неандрогенном – 75% (21/28); p>0,05. Маточная беременность была диагностирована у 40 (85,1%) женщин, биохимическая – 6 (12,8%), внематочная – 1 (2,1%). Многоплодная беременность имела место у 2 (5%) из 40 женщин с прогрессирующей маточной беременностью. Самопроизвольный выкидыш в сроке до 12 нед гестации произошел у 5 (12,5%) из 40 женщин, только в 1 случае было проведено цитогенетическое исследование абортуса (трисомия по паре 16 хромосом). Остальные 33 (82,5%) женщины продолжили вынашивать беременность.

Рис. 1. Частота наступления беременности по циклам, %.



У 15 (45,5%) женщин течение беременности осложнилось госпитализацией по поводу угрозы прерывания, у 2 (13,3%) из 15 в последующем была диагностирована истмико-цервикальная недостаточность, произведена хирургическая коррекция. Гестационный сахарный диабет был выявлен у 4 (12,1%) женщин, гестационная артериальная гипертензия – 2 (6%).

В настоящее время 17 из 33 женщин (63%) родили живых детей. Через естественные родовые пути родоразрешены 14 (82,4%) женщин, путем операции кесарева сечения – 3 (17,6%), из них в 2 случаях – в связи с гипоксией плода в родах, 1 – в связи с многоплодной беременностью и тазовым положением одного из плодов. У 2 пациенток были преждевременные роды на 36-й неделе гестации. Средняя масса тела новорожденных составила 3240±330 г, в 1 случае диагностирован крупный плод (масса тела 4240 г). У 1 (2,9%) ребенка из двойни диагностирован врожденный порок развития (гидроцефалия, атрезия двенадцатиперстной кишки). Осложнений в послеродовом и раннем неонатальном периоде не было, все дети выписаны домой на 5–7-е сутки в удовлетворительном состоянии. В случаях отсутствия беременности и при подозрении на патологию эндометрия (по данным УЗИ) 5 женщинам в I фазу МЦ была проведена пайпель-биопсия или гистероскопия и кюретаж эндометрия с последующей морфологической оценкой образцов ткани эндометрия. В 2 случаях был диагностирован полип эндометрия, в 2 – хронический эндометрит, в 1 – патологии выявлено не было. При последующей стимуляции летрозолом у 2 пациенток наступила беременность.

С целью выявления возможных факторов, определяющих успешность ИО летрозолом, был проведен сравнительный анализ групп женщин с наступившей беременностью и ее отсутствием (табл. 1). Не установлено различий между группами по возрасту пациенток, длительности бесплодия, характеру нарушений МЦ и другим анамнестическим данным. Пациентки, у которых беременность не наступила, имели более высокий ИМТ, а также больший процент жировой ткани по результатам денситометрии (p<0,05). Обращает на себя внимание тот факт, что характер жирораспределения не оказал влияния на репродуктивный исход. Как видно из представленных данных табл. 1, исходные уровни гонадотропинов, андрогенов, АМГ также не определяют вероятность наступления беременности (p>0,05). В циклах зачатия женщины имели более высокие уровни прогестерона (76,3±26,0 нмоль/л) по сравнению с овуляторными циклами (55,9±24,76 нмоль/л), в которых беременность не наступила (p<0,05). Получены различия между группами по ЧАФ: в 1-й группе их среднее количество составило 32,0±6,9, во 2-й – 37,0±9,1 (p<0,05). Несмотря на отсутствие различий по уровню АМГ, выявлена его корреляция с ЧАФ в правом (r=0,26, p<0,05) и левом яичниках (r=0,31, p<0,05). Проведенный анализ выявил различия между группами по величине М-эхо. Более высокие значения установлены в циклах зачатия по сравнению с овуляторными циклами без наступления беременности (1,0±0,2 см против 0,8±0,2 см соответственно).

Показатель	AUC	Доверительный интервал	Пороговый уровень	Чувствительность, %	Специфичность, %
Толщина эндометрия на 20–24-й день МЦ	0,764	0,672–0,856	0,85 см	90	50
Прогестерон на 20–24-й день МЦ	0,832	0,760–0,903	60 нмоль/л	85	76
ИМТ	0,723	0,566–0,880	21,3 кг/м ²	76	62
Общая жировая ткань	0,675	0,448–0,902	35,6%	70	73
Индекс А/Г	0,467	0,259–0,676	0,87	80	42,3
Количество фолликулов в правом яичнике	0,660	0,494–0,827	33,5	77	66
Количество фолликулов в левом яичнике	0,631	0,441–0,820	31,5	70	51

Для прогнозирования эффективности терапии был проведен ROC-анализ. Полученные пороговые уровни для анализируемых показателей, а также чувствительность и специфичность представлены в табл. 2.

Наибольшую прогностическую значимость показал уровень прогестерона, площадь под кривой составила 0,832 (доверительный интервал – ДИ 0,760–0,903). Хорошей прогностической силой обладала толщина эндометрия, площадь под кривой составила 0,764 (ДИ 0,672–0,856), и ИМТ, площадь под кривой – 0,723 (ДИ 0,566–0,880). Прогностически менее значимым оказался показатель ЧАФ, для правого яичника площадь под кривой составила 0,660 (ДИ 0,494–0,827), для левого яичника – 0,631 (ДИ 0,441–0,820). Среди показателей денситометрии наиболее перспективным оказался процент общего количества жировой ткани, площадь под кривой составила 0,675 (ДИ 0,448–0,902). Неудовлетворительной прогностической силой обладал индекс А/Г, площадь под кривой – 0,467 (ДИ 0,259–0,676); рис. 2.

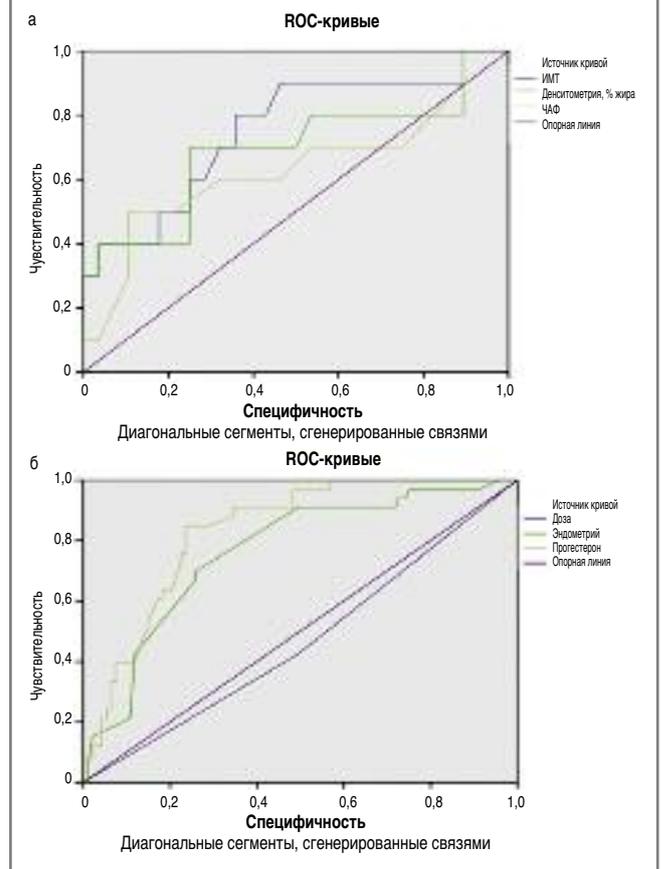
Обсуждение

Хроническая ановуляция, сопровождающаяся бесплодием, является одним из основных клинических проявлений СПКЯ. Согласно Консенсусу по лечению бесплодия при СПКЯ, а также ряду других международных рекомендаций, при лечении ановуляторного бесплодия рекомендовано использовать «ступенчатый» подход [1]. Терапией 1-й линии являются непрямые индукторы овуляции, такие как КЦ, в качестве терапии 2-й линии используются гонадотропины или лапароскопический дрелинг яичников, в качестве 3-й линии – вспомогательные репродуктивные технологии. Хотя КЦ все еще рассматривается как препарат 1-й линии для лечения ановуляторного бесплодия, учитывая достаточную высокую частоту КЦ-резистентности, с целью повышения эффективности терапии предлагается использовать комбинацию КЦ с метформинном или летрозолом. Результаты ряда исследований показали преимущества летрозола по сравнению с КЦ по частоте овуляций, зачатия и рождения живых детей.

Летрозол относится к селективным ингибиторам ароматазы III поколения. Механизм действия заключается в ИО путем ингибирования ароматазы, снижения синтеза эстрадиола, индуцирующего выработку ФСГ и рост антральных фолликулов. Летрозол имеет короткий период полувыведения (около 45 ч), тем самым не оказывает существенного антиэстрогенного действия на эндометрий, цервикальную слизь и к моменту имплантации он полностью выводится из организма. В некоторых исследованиях не было найдено статистически значимых различий при сравнении эффективности летрозола и КЦ [19, 20]. Однако по результатам Кохрановского систематического обзора (2014 г.), включающего 26 рандомизированных контролируемых исследований (5 560 женщин с СПКЯ), в котором проводилось сравнение эффективности летрозола с плацебо, либо с КЦ, либо с лапароскопическим дрелингом яичников, был выявлен более высокий показатель наступления беременности, живорождения на фоне стимуляции летрозолом по сравнению с КЦ [21].

По результатам проведенного исследования частота овуляции на цикл составила 77,2%, наступления беременности – 24,9%, кумулятивная частота беременности за 6 мес составила 77%. Эти показатели примерно в 2 раза превышают таковые на фоне стимуляции КЦ (48,3%). Показатели на летро-

Рис. 2. ROC-анализ предикции наступления беременности в зависимости от: а) ИМТ, количества жировой ткани и количества ЧАФ; б) толщины эндометрия и уровня прогестерона.



золе также более высокие, чем, например, в исследовании R.Legro и соавт. (овуляция – 61,7%, беременность – 41,2%) [13]. Можно предположить, что это связано с различиями по ИМТ. Так, в американском исследовании был большой процент женщин с ожирением (ИМТ 35,2±9,5 кг/м²), тогда как в нашем исследовании лишь 14,9% женщин имели избыточную массу тела, в остальных случаях ИМТ не превышал нормативных значений, хотя избыточное содержание жировой ткани (по данным денситометрии) было у 42,6% женщин. Нельзя исключить также, что различия в эффективности связаны с размером выборки, в нашем исследовании она была значительно меньшей. Наиболее высокий процент наступления беременности (80,1%) наблюдался в первые три цикла стимуляции. Схожая закономерность прослеживается и на фоне терапии КЦ, с увеличением длительности стимуляции частота зачатия снижается [22]. В литературе есть данные о более низкой частоте наступления беременности и ее неблагоприятном течении у пациенток с андрогенными фенотипами СПКЯ (фенотипами А и В), для которых характерны более выраженные метаболические нарушения. Однако нам не удалось выявить различий по частоте наступления беременности у пациенток с андрогенным (78,8%, 26/33) и неандро-

генным (75%, 21/28) фенотипами СПКЯ ($p > 0,05$). Проведенный анализ показал: повышенный уровень андрогенов не оказывает существенного влияния на частоту овуляции и зачатия. В связи с этим закономерно возникает вопрос о целесообразности коррекции гиперандрогении перед ИО, которую рекомендуют некоторые авторы. Хотя стоит отметить, что в исследовании V.Imani, которое очень часто цитируется при рассмотрении вопроса прогнозирования ответа на терапию КЦ, к числу предикторов, снижающих шансы наступления беременности, отнесены высокий ИМТ, гиперандрогения, объем яичников, длительность задержек [23].

Известно, что высокие уровни АМГ оказывают неблагоприятное влияние на развитие и созревание фолликулов. Однако нам не удалось выявить его предикторную роль при ИО летрозолом. Наряду с этим проведенный ROC-анализ показал прогностическую значимость ЧАФ в объеме яичников, для правого пороговый уровень составил 33,5 (чувствительность 70,7%, специфичность 66%), для левого – 31,5 (чувствительность 70%, специфичность 51%). Эффективность терапии ассоциировалась с достоверно более низкими значениями ИМТ и количества жировой ткани. Пороговый уровень для ИМТ составил 21,3 кг/м² (чувствительность – 76%, специфичность – 62%), для общего количества жировой ткани – 35,6% (чувствительность 70%, специфичность 73%). Это еще раз подтверждает необходимость модификации образа жизни для нормализации массы тела, лечения и профилактики ожирения перед проведением ИО. Согласно полученным данным к числу наиболее значимых прогностических показателей успешного наступления беременности можно отнести уровень прогестерона и толщину М-эхо на 20–24-й дни цикла.

Пороговый уровень толщины эндометрия для предикции ответа составил 0,85 см (чувствительность 90%, специфичность 50%), для прогестерона – 60 нмоль/л (чувствительность 85%, специфичность 76%). Более низкие показатели прогестерона, полученные в овуляторных циклах без зачатия, вероятно, указывают на недостаточность желтого тела, сопряженную с отсутствием адекватной секреторной трансформации эндометрия. Об этом косвенно свидетельствует более низкий средний показатель М-эхо по сравнению с циклами, в которых произошло зачатие. Однако следует заметить, что тонкий эндометрий наблюдался лишь в 1 (1,6%) случае. Очевидно, что в генезе снижения репродуктивного потенциала играют роль и другие факторы, такие как нарушение морфофункционального состояния эндометрия и снижение качества ооцитов. Их изучение представляет определенные сложности из-за гетерогенности синдрома, связанного с особенностями каждого фенотипа и различными метаболическими нарушениями [24, 25].

На основании результатов проведенного исследования можно сделать заключение о высокой эффективности летрозола для ИО и наступления беременности при лечении бесплодия у пациенток с СПКЯ, а также о хорошей переносимости препарата, отсутствии случаев синдрома гиперстимуляции яичников и низком риске многоплодной беременности. Прогнозирование эффекта от терапии имеет важное значение для оптимизации тактики ведения пациенток с СПКЯ, поскольку при заведомо неблагоприятном прогнозе можно рассмотреть альтернативные методы или комбинированную терапию. Хочется надеяться, что обнадеживающие результаты дальнейших научных исследований по применению летрозола в качестве индуктора овуляции и накопление достаточного клинического опыта послужат основанием для получения регистрационных показаний и широкого применения летрозола для лечения ановуляторного бесплодия в нашей стране.

Литература/References

1. Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2008; 23: 462–77.

- Sirmans SM, Pate KA. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Epidemiol* 2013; 6: 1–13.
- Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004; 81: 19–25.
- Dumesic DA, Padmanabhan V, Abbott DH. Polycystic ovary syndrome and oocyte developmental competence. *Obstet Gynecol Surv* 2007; 63: 39–48.
- Tuckerman EM, Okon MA, Li T, Laird SM. Do androgens have a direct effect on endometrial function? An in vitro study. *Fertil Steril* 2000; 74: 771–9.
- Weenen C, Laven JS, Von Bergh AR et al. Anti-Mullerian hormone expression pattern in the human ovary: potential implications for initial and cyclic follicle recruitment. *Mol Hum Reprod* 2004; 10: 77–83.
- Dewailly D, Andersen CY, Balen A et al. The physiology and clinical utility of anti-Muellerian hormone in women. *Hum Reprod Update* 2014; 20 (3): 370–85.
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Use of clomiphene citrate in infertile women: a committee opinion. *Fertil Steril* 2013; 100: 341–8.
- Mulders AG, Laven JSE, Eijkemans MJC et al. Patient predictors for outcome of gonadotrophin ovulation induction in women with normogonadotrophic anovulatory infertility: a meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2003; 9: 429–49.
- Mitvaly MFM, Casper RF. Use of an aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with an inadequate response to clomiphene citrate. *Fertil Steril* 2001; 75: 305–9.
- Misso ML, Wong JLA, Teede HJ et al. Aromatase inhibitors for PCOS: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2012; 18: 301–12.
- Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA et al. Endocrine Society Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98 (12): 4565–92.
- Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP et al. National Institute of Child Health and Human Development Reproductive Medicine Network. Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2014; 371: 119–29.
- Tulandi T, Martin J, Al-Fadli R et al. Congenital malformations among 911 newborns conceived after infertility treatment with letrozole or clomiphene citrate. *Fertil Steril* 2006; 85 (6): 1761–5.
- Sharma S, Ghosh S, Singh S et al. Congenital malformations among babies born following letrozole or clomiphene for infertility treatment. *PLoS One* 2014; 9 (10): e108219.
- Tatsumi T, Jwa SC, Kuwabara A et al. No increased risk of major congenital anomalies or adverse pregnancy or neonatal outcomes following letrozole use in assisted reproductive technology. *Hum Reprod* 2017; 32 (1): 125–32.
- Diamond MP, Legro RS, Coutifaris C et al. Assessment of Multiple Intrauterine Gestations from Ovarian Stimulation (AMIGOS) Trial: Baseline Characteristics. *Fertil Steril* 2015; 103 (4): 962–73.e4.
- Чернуха Г.Е., Иванец Т.Ю., Найдюкова А.А., Каприн Е.К. Возрастные аспекты оценки уровня антимюллерова гормона при синдроме поликистозных яичников. *Акушерство и гинекология*. 2017; 3. / Chernukha G.E., Ivanets T.Yu., Naidukova A.A., Kaprina E.K. Vozrastnye aspekty otsenki urovnya antimullerova gormona pri sindrome poliki-stoznykh yaichnikov. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2017; 3. [in Russian]
- Gbabiri A, Mogharebadeh N, Mamourian M. Letrozole as the first-line treatment of infertile women with polycystic ovarian syndrome (PCOS) compared with clomiphene citrate: A clinical trial. *Adv Biomed Res* 2016; 5: 6.
- Liu C, Feng G, Huang W et al. Comparison of clomiphene citrate and letrozole for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome: a prospective randomized trial. *Gynecol Endocrinol* 2017; 33 (11): 872–6.
- Franik S, Kremer JA, Nelen WL, Farquhar C. Aromatase inhibitors for subfertile women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 2: CD010287.
- Imani B, Eijkemans MJ, te Velde ER et al. Predictors of chances to conceive in ovulatory patients during clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotrophic oligomenorrheic infertility. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1617–22.
- Imani B, Marinus JS. Predictors of Patients Remaining Anovulatory during Clomiphene Citrate Induction of Ovulation in Normogonadotrophic Oligomenorrheic Infertility. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83 (7).
- Piltonen TT. Polycystic ovary syndrome: endometrial markers. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2016; 37: 66–79.
- Qiao J, Feng HL. Extra- and intra-ovarian factors in polycystic ovary syndrome: impact on oocyte maturation and embryo developmental competence. *Hum Reprod Update* 2011; 17: 17–33. DOI: 10.1093/humupd/dmq032

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Чернуха Галина Евгеньевна – д-р мед. наук, проф., отд-ние гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦАиП им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: c-galina1@yandex.ru
 Каприн Елена Кайратовна – отд-ние гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦАиП им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: kaprina_elena@mail.ru
 Найдюкова Аллина Александровна – отд-ние гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦАиП им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: aleesha@mail.ru